

7. Rădulescu Mugurel, *Europa în mișcare. Libera circulație a persoanelor în contextul extinderii Uniunii Europene*, ed. Tropic, București 2005, pag. 143-144
8. Eleonore Kofman, Parvati Raghuram & Annie Phizacklea, *Gender and International Migration in Europe: Employment, Welfare and Politics*
9. Paul Kennedy *The Rise and Fall of the Great Powers: Economic Change and Military Conflict from 1500 to 2000* (1987)
10. *Impactul migrației și remitențelor asupra comunității, familiei și copiilor-raport de studiu*, ed. UNICEF, Chișinău 2007
11. *Ghid cu privire la migrație pentru Consulii Republicii Moldova*, ed. Idish Aid, Chișinău 2008, pag. 6

ASPECTELE EPIDEMIOLOGICE ȘI MEDICO-SOCIALE ALE LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

**Vasile Musteață, Ion Corcimar, Rodica Gramma,
Larisa Musteață, Maria Robu, Sanda Buruiană**

Școala de Management în Sănătatea Publică (director – conf. univ., dr.șt.med. O. Lozan),
Catedra Hematologie și Oncologie a U.S.M.F. „N. Testemițanu”
(șeful catedrei – prof. univ., dr.hab.șt.med. I. Corcimar),
IMSP Institutul Oncologic (director – prof., dr.hab.șt.med. V. Cernat)

Summary

Epidemiologic, medical and social aspects of chronic myeloid leukemia in the Republic of Moldova

The current study enrolled 49 patients with chronic myeloid leukemia (CML), who had been followed up and treated at the Institute of Oncology in 2005 - 2010. The diagnosis was established in the late chronic phase in 47 (95.9%) cases and in the accelerated phase in 2 (4.1%) cases. The patient age ranged from 23 to 74 years (median age – 46.3 years old), that indicated the predominant affection of the workable population. The majority of patients (32 sau 65.3%) proved to be heavily exposed to insolation within the framework of professional activities and daily life, that might be considered the favoring factor of the development of CML. The regular visits of the family doctors with the performance of complete blood counts and ultrasound scanning of the abdomen, especially in persons with the increased risk of falling ill, may contribute to the early diagnosis of CML.

Rezumat

În studiu sunt înrolați 49 bolnavi de leucemie mieloidă cronică (LMC), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2005 – 2010. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 47 (95,9%) cazuri, în faza de accelerare – în 2 (4,1%) cazuri. Vârsta pacienților variază între 23 și 74 ani (media de vârstă – 46,3 ani), ce indică afectarea preponderentă a persoanelor apte de muncă. Majoritatea bolnavilor de LMC (32 sau 65,3%) au fost expuși insolațiilor în cadrul activității profesionale sau vieții cotidiene, care pot fi considerate ca factorul favorizant de dezvoltare a LMC. Vizitele sistematice ale medicului de familie cu executarea analizei generale a sîngelui în special de persoane cu risc potențial crescut de îmbolnăvire pot contribui la depistarea precoce a LMC.

Actualitatea

Leucemia mieloidă cronică (LMC) constituie o patologie oncologică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemoblastoze, cuprinzînd 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele grave și invalidizante maladii umane [2,3,4,6,14,15]. LMC reprezintă un proces neoplazic clonal al sistemului hematopoietic, care rezultă din transformarea

malignă a celulei stem, cu menținerea capacității de diferențiere către toate liniile celulare. Patologia se caracterizează în special prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, cu creșterea masei granulocitare totale și a celei circulante. Marcherul citogenetic al acestei leucemii cronice servește cromozomul Philadelphia t(9;22), care se formează în urma translocăției reciproce a unei părți de material genetic dintre cromozomii 9 și 22 [2,3,4,5,7,8,12,13,14,20,21,22]. Identificarea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p210 cu activitatea tirozinkinazică conturează LMC la nivel molecular [5,6,8,9]. Sunt identificate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC: cronică, de accelerare și acută [2,3,4,5,10,14,15,21,22]. În faza cronică oncopatologia respectivă poate evolua asimptomatic. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie, citochine și transplant medular alogenic [2,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,20,22].

Studiul literaturii mondiale pe temă a demonstrat că incidența LMC în Europa și America de Nord poate varia între 0,6 – 2 cazuri la 100 000 de adulți pe an [2,3,5,6,7,14,15,17,22]. În Republica Moldova morbiditatea de LMC se cifrează la 0,6 cazuri la 100 000 de populație [5,12,13]. În România LMC are o incidență de 200 noi cazuri pe an [1,3,11]. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate. Morbiditatea prin LMC crește cu vîrstă, cu incidența maximă cuprinsă între 25 – 50 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă. La majoritatea bolnavilor înrolați în studiile chimioterapeutice vîrsta variază între 50 – 60 ani, cu media \approx 53 ani [5,6,7]. LMC este rară sub 18 ani și excepțională sub 5 ani (cînd se descrie forma „juvenilă”, atipică). S-a constatat o predominanță ușoară a pacienților de sex masculin (bărbați : femei = 1,4 : 1). Nu s-au raportat transmiteri de la un caz la altul și nu s-au descris cazuri familiale [2,3,5,6,7,17,22]. Aproximativ 4600 cazuri noi de LMC au fost diagnosticate în anul 2004 în SUA, și în 1570 cazuri a survenit decesul din cauza progresării procesului leucemic. În România sunt afectați aproximativ 1500 de pacienți, iar dintre aceștia aproximativ jumătate sunt incluși în tratamentul cu Imatinib Mesilat [1,11].

Cauza LMC nu este bine cunoscută, ce induce dificultăți de screening în această oncopatologie. Iradierea (în special în doze mari) se consideră un factor etiologic favorizant. Argumentele sunt de ordin statistic: incidența crescută la personalul medical din radioterapie / radiologie care au activat fără protecție adecvată, la pacienții tratați cu radioterapie și în populația din Hiroshima și Nagasaki după explozia bombei atomice [3,6,7,15,17,21]. Nu sunt evidențiate dovezi demonstrative și argumentate precum că agenții chimici sau virusuri ar reprezenta factori favorizanți ai LMC.

În faza cronică oncopatologia respectivă este asimptomatică în 15 – 40% de cazuri, fiind depistată ocazional prin analiza generală a sîngelui (leucocitoză, devierea leucogramei în stînga) și ultrasonografia abdominală (splenomegalie), ce explică diagnosticarea ei preponderent tardivă.

Printre problemele majore ale serviciului hematooncologic, inclusiv și în domeniul leucemiilor pot fi indicate depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității în rîndul populației apte de muncă, gradul sporit de invaliditate, mortalitatea relativ înaltă, dezvoltarea insuficientă a serviciilor și infrastructurii sociale de suport al bolnavilor. În pofida progreselor esențiale în crearea noilor agenți chimioterapeutici, nu este elaborat algoritmul eficient de conduită a bolnavilor în diferite faze ale LMC. Întîrzierea în administrarea chimioterapiei „de țintă” explică creșterea cheltuielilor de conduită a pacienților, ce determină managementul deficitar al LMC.

Scopul

Evaluarea aspectelor epidemiologice și medico-sociale ale LMC, elaborarea recomandărilor axate la depistarea precoce a acestei neoplazii mieloproliferative.

Obiectivele

1. Studiarea literaturii științifice internaționale în domeniul LMC.

2. Analiza dinamică a prevalenței, incidenței și a structurii morbidității prin LMC în Republica Moldova în perioada anilor 2005 - 2010.
3. Studiarea aspectelor medico-sociale ale LMC, cu evaluarea factorilor ce duc la depistarea tardivă a acestei neoplazii maligne mieloproliferative.
4. Elaborarea recomandărilor axate la depistarea precoce a LMC.

Material și metode

Tipul de studiu preconizat este descriptiv (integral, selectiv), axat la analiza dinamică a incidenței, structurii morbidității și mortalității prin LMC în Republica Moldova în perioada anilor 2005 – 2010, cât și la depistarea factorilor ce duc la diagnosticarea tardivă, pierderea parțială sau totală a capacității de muncă, defavorizează prognosticul LMC. În studiu sunt înrolați 49 bolnavi de LMC, aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada de timp anterior menționată. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid propuse de O.M.S. în anul 2001 [19]. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat prin examinările citologice și citogenetice ale măduvei osoase și sîngelui periferic. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 47 (95,9%) cazuri, în faza de accelerare – în 2 (4,1%) cazuri (E = 2,83). Majoritatea covârșitoare a pacienților (48 sau 97,9%) au fost calificați și aprobați pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP). GIPAP reprezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată program în domeniul terapiei anti-cancer axat la asigurarea tratamentului cu Imatinib Mesilat a pacienților cu procese neoplazice maligne [9,12,13,14,16]. GIPAP este demarat în anul 2001 de Novartis Pharma AG ca program de donație și înglobează bolnavii cu diferite faze ale LMC, leucemie acută limfoblastică Ph cromozom-pozitivă și tumori gastro-intestinale stromale (GIST) maligne [9,10,12,16].

În calitate de metode de cercetare au servit: istorică, epidemiologică, statistica descriptivă, transfer de date, comparativă, grafică, analitică [18]. Metode de colectare a datelor au fost: anchetarea, extragerea datelor din documentația medicală, datele statisticii oficiale. Sunt utilizate următoarele metode de analiză: de comparație, de sinteză, determinarea veridicității.

Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor literaturii mondiale și ale statisticii oficiale pe entitatea nozologică respectivă [18]. Au fost studiate 22 surse bibliografice de referință.

Studiul prezentat este efectuat în ISMP Institutul Oncologic din Moldova în anul 2011.

Rezultate și discuții

Privitor la aspectele medico-sociale ale LMC sunt evidențiate constatări importante. Au fost evaluate incidența (Figura 1) și dinamica prevalenței (Figura 2) LMC în Republica Moldova.

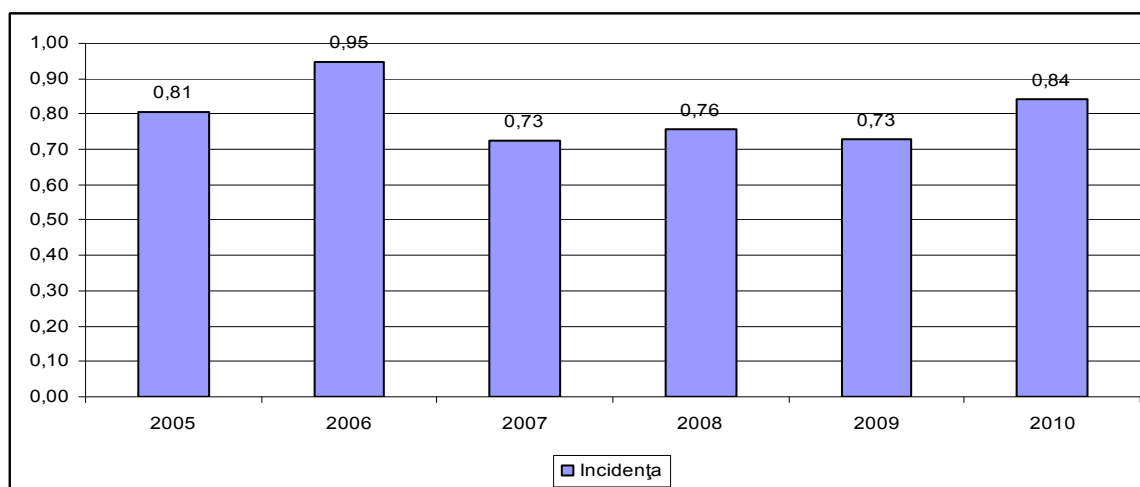


Fig. 1. Incidența LMC în Moldova în perioada anilor 2005 – 2010 (la 100 000 locuitori)

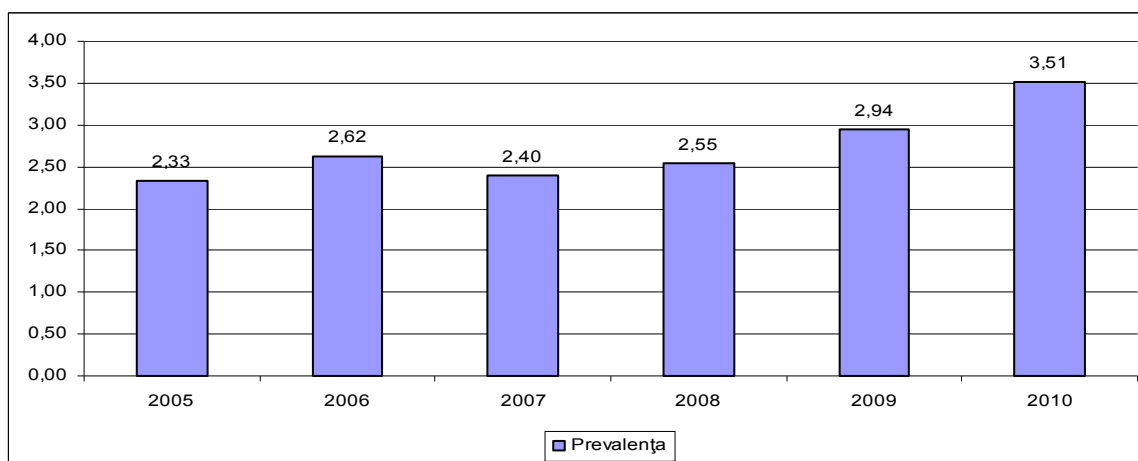


Fig. 2. Prevalența LMC în Moldova în perioada anilor 2005 – 2010 (la 100 000 locuitori)

Rezultatele statistice obținute relevă tendința de creștere a prevalenței LMC în pofida incidenței ei stabile pe parcursul ultimilor 5 ani, ce poate indica majorarea supraviețuirii bolnavilor.

Vârsta bolnavilor a oscilat între 23 și 74 ani, media de vîrstă fiind $46,3 \pm 5,08$ ani. În majoritatea cazurilor analizate (32 sau 65,3%) vîrsta a fost cuprinsă între 25 – 60 ani, ce confirmă datele surselor literare pe temă despre afectarea preponderentă de LMC a persoanelor apte de muncă [2,4,5,6]. Totodată spre deosebire de rezultatele cercetărilor epidemiologice occidentale [5,6,7,15,17,22], in Republica Moldova în structura morbidității prin LMC s-a înregistrat predominarea ușoară a sexului masculin (27 sau 55,1 \pm 7,11%). Studiarea structurii morbidității în funcție de plasarea domiciliului (urban sau rural) a relevat rata superioară a populației urbane (26 sau 53,1 \pm 7,13%). S-au constatat unele particularități în repartizarea geografică a bolnavilor de LMC. În special, a fost înregistrată ponderea scăzută a pacienților din raioanele de Nord ale Republicii (9 sau 18,4 \pm 5,53%). Bolnavii de LMC din regiunea Centru a Moldovei s-au dovedit a fi mai numeroși (18 sau 36,7 \pm 6,89%). Așadar, în pofida majorității comunicărilor la temă despre lipsa particularităților de repartizare geografică, în Republica Moldova acestea există. Referitor la categoriile profesionale îmbolnăvite, LMC s-a dezvoltat mai frecvent la funcționari (23 sau 6,9 \pm 2,13%), decît în rîndul muncitorilor (18 sau 36,7 \pm 6,89%) și agricultorilor (6 sau 12,2 \pm 4,68%).

Prezintă interes studierea factorilor favorizanți de dezvoltare a LMC, ce poate facilita identificarea grupurilor de risc pentru efectuarea screeningului în domeniul acestei mieloproliferări maligne. Majoritatea pacienților (32 sau 65,3 \pm 6,80%) au fost expuși insolățiilor în cadrul activității profesionale sau vieții cotidiene. Fumătorii s-au înregistrat în 12 (24,5 \pm 6,14%) cazuri cu LMC. La 11 (22,4%) bolnavi în anamneză s-au constatat infecțiile virale. Acțiune nocivă a agenților chimici au menționat 8 (16,3 \pm 5,28%) bolnavi. Tratamente medicamentoase de durată pînă la debutul LMC au urmat 7 (14,3 \pm 5,00%) pacienți. Mai rar ca factor favorizant de apariție a LMC a fost identificată iradierea ionizantă (5 cazuri sau 10,2 \pm 5,28%), ce prezintă o particularitate a LMC în Republica Moldova, deoarece în referințele la temă se comunică despre incidența crescută la personalul medical din radioterapie / radiologie care au activat fără protecție adecvată, la pacienții tratați cu radioterapie și în populația din Hiroshima și Nagasaki după explozia bombei atomice [3,6,7,15,17,21].

Un factor important, care ar putea influența diagnosticarea precoce a LMC și reflectă adresabilitatea bolnavilor, se poate considera numărul anual al vizitelor medicului de familie. Numai 16 (32,7%) pacienți au fost examinați de medicul de familie cu efectuarea analizei generale a sîngelui mai mult de 2 ori pe an. Manifestările clinico-hematologice ale maladii la bolnavii respectivi nu au fost pronunțate, ce denotă gradul scăzut de avansare a procesului leucemic. Vizitele sistematice ale medicului de familie cu executarea analizei generale a sîngelui odată în 4 luni (perioada corespunde longevității eritrocitelor și termenului de instalare a

anemiei din cauza producerii lor dereglate) și a ultrasonografiei abdominale (pentru depistarea splenomegaliei) în special la persoane cu risc potențial crescut de îmbolnăvire pot contribui la depistarea precoce a LMC și prin urmare la eficientizarea tratamentelor și restabilirea capacității de muncă.

Merită atenție analiza capacității de muncă a bolnavilor de LMC. Capacitatea de muncă a fost scăzută în 17 ($34,7 \pm 6,80\%$) cazuri și total pierdută în 29 ($59,2 \pm 7,02\%$) cazuri, ce ridică probleme de reabilitare fizică și socială a pacienților.

Au fost studiate în aspect comparativ perioada debutul bolii-prima adresare la medic și perioada prima adresare la medic-adresare în IMSP Institutul Oncologic. Perioada debutul bolii-prima adresare la medic s-a încadrat în limitele 0 - 11 luni, media fiind $2,2 \pm 1,08$ luni. Perioada prima adresare la medic-adresare în IMSP Institutul Oncologic s-a dovedit semnificativ mai scurtă, cu oscilațiile 0 – 2 luni și media de $0,3 \pm 0,09$ luni. Din datele relatate rezultă că depistarea tardivă a LMC se datorează adresabilității întârziate a bolnavilor la nivelul asistenței medicale primare. Faptul respectiv poate indica existența anumitor rezerve nefolosite în plan de stabilirea precoce a diagnosticului.

De subliniat, că toți pacienții la momentul diagnosticării LMC au prezentat splenomegalie (palpabilă și / sau detectată prin ultrasonografie) și leucocitoză de diferit grad cu devierea leucogramei în stînga, care sunt simptomele constante ale maladiei.

Managementul LMC în țările în decurs de dezvoltare derulează cu succes prin implementarea GIPAP, care este considerat de pacienții cu LMC din Republica Moldova ca unul dintre cele mai generoase și de lungă durată program în domeniul terapiei anti-cancer. Fiind bine monitorizat, GIPAP asigură un management eficient al acestei grave mieloproliferări maligne.

Concluzii

1. LMC constituie un proces tumoral clonal al sistemului hematopoietic, care afectează preponderent persoanele apte de muncă, cu creșterea dinamică a prevalenței și predominarea ușoară a sexului masculin și a populației urbane în structura morbidității.
2. Diagnosticul de LMC este stabilit preponderent în faza cronică tardivă, ce poate fi explicată prin adresabilitatea întârziată a bolnavilor și lipsa screeningului la nivelul asistenței medicale primare.
3. La majoritatea pacienților cu LMC pînă la îmbolnăvire s-a constatat expunerea la insolajii în cadrul activității profesionale sau vieții cotidiene.
4. LMC este cvazi-constant asociată cu capacitatea de muncă scăzută sau total pierdută, ce ridică probleme de reabilitare fizică și socială a pacienților.
5. Vizitele oportune ale medicului de familie cu efectuarea analizei generale a sîngelui, ultrasonografiei abdominale și efectuarea screeningului la nivelul asistenței medicale primare în special la persoane cu risc potențial crescut de îmbolnăvire pot contribui la depistarea precoce a LMC și, ca rezultat, la creșterea eficacității tratamentelor și restabilirea capacității de muncă.

Bibliografie

1. Agerpres. *Știri externe*. 2010, 22 octombrie.
2. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al., *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2006; 108 (6):1809 – 1820.
3. Butoianu E., Niculescu-Mizil E., *Leucemia mieloidă cronică*. In: Coliță D., “Medicină Internă. Hematologie. Partea a II-a”. București: Editura medicală, 1999: 48 – 68.
4. Castagnetti F., Palandri F., Amabile M. et al., *Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party*. Blood, 2009; 113 (15): 3428 – 3434.

5. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., “Hematologie”. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic *Medicina*, 2007: 178 – 189.
6. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
7. Cortes J.E., Talpaz M., O'Brien S. et al., *Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal*. *Cancer*, 2006; 106(6): 1306 – 1315.
8. Dressman M.A., Malinowski R., McLean L.A. et al., *Correlation of major cytogenetic response with a pharmacogenetic marker in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib (STI 571)*. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 2265 – 2271.
9. Durosini M.A., Faluyi J.O., Okany C.C. et al., *Preliminary experience with imatinib mesylate therapy of Ph⁺ chronic myelocytic leukaemia in Ile-Ife Nigeria*. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23 (16S): 3216.
10. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
11. Marinovici M. In: *Viața sănătoasă*. Jurnalul național. 2010, 24 septembrie.
12. Musteață V., Corcimaru I., Sofroni M. et al., *GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspective*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2008; 2 (16): 226 – 228.
13. Musteața V., Corcimaru I., *Targeted therapy of chronic myelogenous leukemia: experience of the Institute of Oncology of Moldova*. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2008; 43 (3): 154 – 155.
14. Niederwieser D., *HSCT for chronic myeloid leukemia in adults*. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al., *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5th Edition. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.
15. O'Brien S., Berman E., Devetten M.P. et al., *Chronic myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 2.2009*. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2008: 1 – 47.
16. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
17. Richard R.E., Linenberger M., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 189.
18. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.
19. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. *Blood*, 2002; 100: 2292 – 2302.
20. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML). Hematology Practice Guideline*. London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.
21. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.
22. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А.И. *Руководство по гематологии*. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.